



## Comparison of Oral Terbinafine with Itraconazole in the Treatment of Tinea Pedis

### Tinea Pedis Tedavisinde Oral Terbinafin ve İtrakonazolun Karşılaştırılması

Tinea Pedis Tedavisi / The Treatment of Tinea Pedis

Memet Erşan Bilgili<sup>1</sup>, Zeynep Nurhan Saraçoğlu<sup>1</sup>, Hamza Yıldız<sup>2</sup>, Abdurrahman Aslan<sup>1</sup>, İlham Sabuncu<sup>1</sup>,  
<sup>1</sup>Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>2</sup>Eskişehir Asker Hastanesi,  
Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Eskişehir, Türkiye

#### Özet

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı intertriginöz tinea pedis tedavisinde oral terbinafin ve itraconazolun etkinliğinin ve güvenirliliğinin değerlendirilmesidir. **Gereç ve Yöntem:** Klinik ve mikolojik olarak intertriginöz tinea pedis tanısı konan 60 hasta çalışmaya alındı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci grup iki hafta boyunca 250 mg oral terbinafin (n:30) aldı. İkinci grup yedi gün boyunca 200 mg itraconazol tedavisi aldı. İlk muayenede ve çalışmaya başladıktan sonraki 15, 30, 60'ncü günlerde semptom ve bulgular kliniksel olarak değerlendirildi ve mikolojik değerlendirme için örnek alındı. **Bulgular:** İlk muayeneden sonra kontrol muayenelerine gelmeyen 6 hasta çalışma dışında bırakıldı. Tedavinin etkinliği 15, 30, 60'ncü günlerde değerlendirildi. Birinci kontrolde terbinafin grubunda %57.1 ve itraconazol grubunda %46.1 oranında semptomlar kayboldu. İkinci kontrolde terbinafin grubunda tedavi başarısı %82.1, itraconazol grubunda %73.1 idi. 60'ncü günde kür oranları benzerdi (terbinafin için %89.3, itraconazol için %84.6). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. **Tartışma:** İntertriginöz tinea pedis tedavisinde oral terbinafin ve itraconazol benzer etkinlik ve tolerabiliteye sahiptir.

#### Anahtar Kelimeler

Tinea Pedis; Terbinafin; İtraconazol

#### Abstract

**Aim:** The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of oral terbinafine and itraconazole in the treatment of the patients with interdigital tinea pedis. **Material and Method:** A total 60 patients with clinically and mycologically diagnosed as interdigital tinea pedis were enrolled to the study. Patients were divided into two groups. The first group received oral terbinafine 250 mg/day for two weeks (n:30). The second group received itraconazole 200 mg daily for 7 days (n:30). At the first visit and 15, 30, 60 days after the start of the study, signs and symptoms were assessed clinically and scales were taken for mycological assessments. **Results:** Six patients who did not return after the first visit were excluded from the study (2 on terbinafine, 4 on itraconazole). The effectiveness of therapy was evaluated at day 15, 30, 60. Symptoms were absent in 57.1% of terbinafine group and 46.1% of the itraconazole group in the first control. The effectiveness of the terbinafine group was 82.1% and 73.1% of the itraconazole group in second control. At day 60, the cure rates were similar (89.3% for terbinafine, 84.6% for itraconazole). No statistical significant differences between the two groups was observed ( $p>0.05$ ). **Discussion:** Oral terbinafine and itraconazole have the same effectiveness and tolerability in the treatment of interdigital tinea pedis.

#### Keywords

Tinea Pedis; Terbinafine; Itraconazole

DOI: 10.4328/JCAM.1746

Received: 20.03.2013 Accepted: 28.03.2013 Printed: 01.01.2015 J Clin Anal Med 2015;6(1): 37-40

Corresponding Author: Hamza Yıldız, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Eskişehir Asker Hastanesi, 26020, Eskişehir, Türkiye.

T.: +90 2222204530/4220 F.: +90 2222303433 E-Mail: hamzayildiz@gmail.com

## Giriş

Yüzeysel mantar enfeksiyonları, dermatoloji polikliniklerine başvuran hastaların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Dünya popülasyonunun yaklaşık % 20-25'i yüzeysel mantar enfeksiyonlarından etkilenmektedir[1]. Bu grup hastalıklar içerisinde tinea pedis en sık rastlanan yüzeysel mantar enfeksiyonu olarak karşımıza çıkmaktadır[2].

Topikal ilaçlarla tinea pedis tedavisinde genellikle iyi sonuçlar elde edilir, ancak uzun süreli ve zahmetli kullanımı, hasta uyumunun istenilen düzeyde olmaması gibi dezavantajları vardır. Terbinafin ve itrakonazol gibi sistemik antifungal ilaçlar, tedavi süresinin kısalığı, etkinliğin daha yüksek olması ve kullanım kolaylığı gibi avantajlarla uygun hastalarda tercih edilmektedir[3,6].

Yüzeysel dermatofitozlarda sistemik tedavi ilk olarak 1958'de griseofulvinin geliştirilmesi ile başlamış, daha sonra 1977'de ketokonazol kullanıma girmiştir[5]. 1980'den sonra geliştirilen itrakonazol ve terbinafin, kullanım süresinin kısalığı ve yan etkilerinin az olması nedeni ile diğer sistemik tedavilerin yerini almıştır[3,4].

Bu çalışmada terbinafin ve itrakonazolun tinea pedisteki etkinlikleri ve güvenilirlikleri karşılaştırılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Dermatoloji polikliniğine Ağustos 2012 – Ekim 2012 tarihleri arasında başvuran klinik ve direkt mikroskopik inceleme sonucunda intertriginöz tinea pedis tanısı konulan 29'u erkek, 31'i kadın toplam 60 hasta alındı. Çalışma öncesi etik kurul onayı alındı. Tüm hastalara aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. Hastaların 30'una 250 mg / gün terbinafin 2 hafta (1. grup), 30'una 200 mg / gün itrakonazol 1 hafta (2. grup) süreyle verildi. Tedavi başlamadan önce ve tedavinin bitiminde hastaların tam kan sayımı, açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine bakıldı. Tüm hastalar ilk kontrolde yan etki açısından sorgulandı. 16 yaşından küçükler, son 2 ayda sistemik veya topikal antifungal tedavi alanlar, hamileler, emziren anneler, laboratuvar incelemeleri normal sınırlarda olmayanlar, immünsüpresif hastalığı olanlar ve birlikte onikomikozu olan hastalar çalışma kapsamına alınmadı.

Çalışmaya alınan hastalar, tedavi başlangıcında ve takiben 15. gün, 30. gün ve 60. günlerde klinik ve mikolojik olarak değerlendirildi. Mikolojik değerlendirme, hazırlanan % 20 KOH preparatının mikroskopta incelenmesi ile yapıldı. Hifa ve artrospor görülen preparatlar pozitif olarak değerlendirildi. Klinik değerlendirmede, eritem, deskuamasyon, maserasyon, vezikül ve pruritus incelendi ve 0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli olarak skorlandı. Direkt mikroskopik inceleme sonucu negatif ve klinik skoru 0 olan hastalar iyileşmiş olarak değerlendirildi.

İstatistiksel analizde, SPSS for Windows 20.0 kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk's testi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda parametrik testlerden bağımsız örneklerde t testinden ve oluşturulan çapraz tablonun analizinde Fisher exact ki-kare analizinden yararlanıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Tedavi başlanan hastaların 6'sı kontrollere gelmeme nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Çalışma sonunda yapılan değerlendirmeye

1. gruptan (terbinafin alan grup) 28, 2. gruptan (itrakonazol alan grup) 26 hasta alındı. Çalışma kapsamına alınan hastaların yaş ortalaması  $42.69 \pm 15.65$  idi (min: 18, max: 72). Terbinafin alan hastaların yaş ortalaması  $41 \pm 16.42$  (min: 18, max: 72) iken, itrakonazol alan hastaların yaş ortalaması  $44.5 \pm 14.88$  (min: 21, max: 70) idi. Çalışma gruplarının yaş ortalamaları arasında fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Çalışma gruplarının yaş ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Çalışma gruplarının yaş ve cinsiyete göre dağılımı.

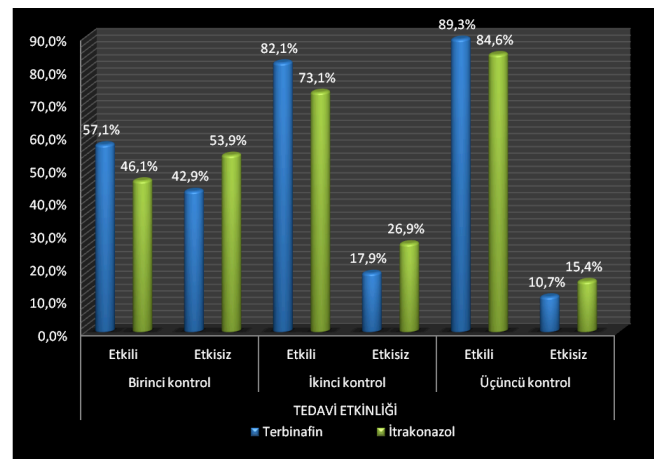
Yaş Grupları	1. Grup (Terbinafin)		2. Grup (İtrakonazol)		Toplam					
	Erkek		Kadın		Erkek		Kadın			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
16-29	4	30.8	4	26.7	3	25.0	3	21.4	14	25.9
30-44	3	23.1	5	33.3	3	25.0	4	28.6	15	27.8
45-59	4	30.8	4	26.7	4	33.3	2	14.3	14	25.9
≥60	2	15.4	2	13.3	2	16.7	5	35.7	11	20.4
Toplam	13	100	15	100	12	100	14	100	54	100

Her iki ilaç da iyi tolere edildi. Terbinafin alan hastaların 2'sinde (% 7.1), itrakonazol alan hastaların ise 3'ünde (%11.5) hafif bulantı ve dispeptik şikayetler oldu. Yan etki nedeni ile tedaviyi kesmek zorunda kaldığımız hasta olmadı.

Klinik değerlendirme ve direkt mikroskopi sonuçlarına göre tedavi etkinliği değerlendirildi. Birinci kontrolde (15. gün) terbinafin alan hastaların 16'sında (%57.1), itrakonazol alanların 12'sinde (%46.1); ikinci kontrolde (30. gün) terbinafin alan hastaların 23'ünde (%82.1), itrakonazol alan hastaların ise 19'unda (%73.1) tedavi etkili bulundu (Şekil 1). Çalışmanın sonunda (60. gün) terbinafin alan 1. gruptaki hastaların 25'inde (%89.3), itrakonazol alan 2. gruptaki hastaların 22'sinde (%84.6) tedavi etkili olarak değerlendirildi (Tablo 2). İki grup arasında tedavi etkinliği açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

Tablo 2. Çalışmanın sonunda gruplar arasında tedavi etkinliğinin karşılaştırılması.

Uygulanan Tedavi	Tedavi Etkinliği				TOPLAM	
	Etkili	Etkisiz	Etkili	Etkisiz	n	%
1. Grup (Terbinafin)	25	89.3	3	10.7	28	100
2. Grup (İtrakonazol)	22	84.6	4	15.4	26	100
Toplam	47	87.0	7	13.0	54	100



Şekil 1. Gruplar arasında tedavi etkinliğinin karşılaştırılması.

## Tartışma

Yüzeysel mantar enfeksiyonlarının sıklığı dünyada ve ülkemizde giderek arttığından, antimikotik sağaltım da önem kazanmaktadır. Tinea pedis, erişkinlerin yaklaşık beşte birini tutan oldukça sık rastlanılan yüzeysel mantar enfeksiyonudur. Hastalık, enfekte kişiler ve hayvanlardan direkt olarak veya kontamine materyale temas ile indirekt olarak bulaşabilir[7,8].

İdeal antimikotikten etken organizmaya karşı etkili olması, enfekte dokulara iyi penetre olması, etkiyi oluşturmaya yetecek miktarda dokuda kalabilmesi, iyi tolere edilebilmesi ve yan etkilerinin az olması beklenir[5,6,9]. Bu özellikleri bir arada toplayan sistemik antifungallerden terbinafin ve itrakonazol, yüzeysel dermatofit enfeksiyonlarının tedavisinde tercih edilmektedir.

Yüzeysel mantar enfeksiyonları topikal tedavilere genellikle iyi cevap verirler. Özellikle tırnak ve saçlı deri tutulumu olan hastalarda ve yaygın enfeksiyonu olanlarda daha çok sistemik tedaviler tercih edilmektedir[10]. Son yıllarda sistemik antifungal tedavilerin daha çok tercih edildiği dikkati çekmektedir[11].

Terbinafin, allilamin sınıfından oral bir antimikotik olup, başlıca dermatofitler olmak üzere, patojen mantarların bir çoğunda etkilidir. Skualen epoksidaz enzimini inhibe ederek çoğu mantara karşı fungisidal etki gösterir[4,12,13]. İtrakonazol, triazol grubundan geniş spektrumlu bir antifungaldir. Esas olarak sitokrom p 450'ye bağımlı 14  $\alpha$  demetilazı inhibe ederek fungistatik etki gösterir[4,6]. Oral yoldan alınan terbinafin %70 oranında emilip, 2 saat içinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşırken, itrakonazolun emilim oranı %55, maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşması ise 4-6 saat içinde olmaktadır. Her iki antifungal ilaç da %99 oranında plazma proteinlerine bağlanmaktadır. Yüksek lipofilik ve keratofilik özelliğe sahip oldukları için dermis, epidermis ve tırnakta yüksek konsantrasyona ulaşırlar [4,9,14]. Sistemik tedavi sonrası itrakonazol 3-4 hafta, terbinafin ise 3-7 hafta MIC (minimum inhibe edici konsantrasyon) değerinin üzerinde stratum korneumda kalabilmektedir[9,15]. İtrakonazol ile karşılaştırıldığında terbinafinin MIC ve MFC (minimum fungisidal konsantrasyon) değerleri daha düşük bulunmuştur[9,15,17]. Çalışma kapsamına alınan hastaların 6'sı kontrollere gelmeme nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Çalışmanın sonunda (60. gün) yapılan değerlendirmede terbinafin alan hastaların 25'inde (%89.3), itrakonazol alan hastaların ise 22'sinde (%84.6) tedavi etkili olarak değerlendirildi (Tablo 2). İki grup arasında tedavi etkinliği açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Keyser ve arkadaşlarının tinea pedisli hastalarda yaptıkları çalışmada, 8 hafta sonraki değerlendirmede terbinafin alan hastaların %86.3'ünde, itrakonazol alanların ise %54.5'inde mikolojik iyileşme saptamışlardır ve tinea pediste itrakonazola göre terbinafinin belirgin olarak daha etkili olduğunu bildirmişlerdir[18]. Hazneci ve arkadaşlarının yüzeysel dermatofit enfeksiyonu olan 61 hasta üzerinde yaptıkları çalışma sonunda terbinafin alanlarda %90.32, itrakonazol alanlarda ise %83.33 oranında mikolojik iyileşme saptamışlardır[19].

Alpakut ve arkadaşlarının terbinafin ve itrakonazol tedavisi verdikleri tinea pedisli hastalarda her iki grupta da %100 mikolojik iyileşme tespit etmişlerdir[20].

White ve arkadaşları tinea pedis ve tinea manumda iki haftalık terbinafin tedavisi sonrası %86 oranında mikolojik iyileşme bildirmişlerdir[21]. Bir başka çalışmada tinea pedisli hastalarda terbinafin tedavisinin griseofulvin kullanımına göre daha etkili

olduğu bulunmuştur[22].

Irene ve arkadaşlarının tinea pedis ve tinea manumlu 304 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada 1 hafta 400 mg/gün verilen itrakonazol hastalarının % 79'unda, 14 gün 250 mg/gün terbinafin verilen hastaların %80'inde mikolojik kür saptamışlardır[23]. Hay ve arkadaşlarının tinea pedisli hastalarda 2 haftalık terbinafin 250 mg/gün ile 4 haftalık itrakonazol 100 mg/gün alan hastaları karşılaştırdıkları çalışmada, terbinafin alan hastaların % 69'unda, itrakonazol alanların ise %67'sinde iyileşme saptadılar[24].

Yurtdışında ve ülkemizde yapılan bu çalışmalarda tinea pedisli hastalarda terbinafin tedavisinin etkinliği %69-100, itrakonazol tedavisinin etkinliği ise %54.5-100 arasında bulunmuştur. Keyser ve arkadaşlarının[18] yaptıkları çalışma dışındaki çalışmalarda terbinafin ile itrakonazol tedavisi arasında etkinlik açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu bulgular çalışmamızla uyumludur.

Yapılan çalışmalarda terbinafinin yan etki oranı %10, itrakonazolun %5-7 olarak bulunmuştur[4,6,25]. Terbinafin alan hastalarda gastrointestinal sisteme ait şikayetler, deri reaksiyonları ve karaciğer enzim yüksekliği gibi yan etkiler gözlenebilir iken; itrakonazol tedavisi sonrası baş ağrısı, baş dönmesi, karaciğer enzim yüksekliği ve gastrointestinal şikayetler yan etki olarak karşımıza çıkabilmektedir[4,6]. Bizim çalışmamızda, hastalarda kayda değer bir yan etkiye rastlanmadı.

Yüzeysel mantar enfeksiyonlu olgularda 250 mg/gün terbinafin ve 200 mg/gün itrakonazol, yan etkilerinin az olması, hasta uyumunun iyi olması, yüksek tedavi etkinlikleri gibi avantajları ile uygun hastalarda tercih edilebilecek iki sistemik antifungal ajandır. Ancak kesin tanı konulmamış hastalarda ve lokal tedaviler ile iyileşme olasılığı yüksek olan hastalarda sistemik antifungal ilaçların sık tercih edilmesi hem ülke ekonomisini, hem de gereksiz sistemik tedavi alan hastaların sağlığını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu nedenle, hasta seçiminin doğru yapılmasının, tanıda klinik muayenenin direkt mikroskopik inceleme ile desteklenmesinin, gereksiz ve yanlış ilaç kullanımının önüne geçeceği kanaatindeyiz.

## Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

## Kaynaklar

1. Foster KW, Ghannoum MA, Elewski BE. Epidemiologic surveillance of cutaneous fungal infection in the United States from 1999 to 2002. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(5):748-52.
2. Perea S, Ramos MJ, Garau M, Gonzales A, Noriega AR, del Palacio A. Prevalence and risk factors of tineaunguim and tineaepedis in the general population in Spain. *J Clin Microbiol* 2000;38(9):3226-30.
3. Bonifaz A, Saül A. Treatment of tineaepedis with a single pulse of itraconazole. *Eur J Dermatol* 2002;12(2):157-9.
4. Mat MC, İşçimen A, Tüzün Y. Yeni antifungal ajanlar. *Turkderm* 1992;26:113-20.
5. Gupta AK, Sauder DN, Shear NH. Antifungal agents: an overview. Part I. *J Am Acad Dermatol* 1994;30(5):677-98.
6. Degreef HJ, DeDoncker PR. Current therapy of dermatophytosis. *J Am Acad Dermatol* 1994;31(3):25-30.
7. Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses* 2008;51(Suppl. 4):2-15.
8. Kiraz N, Metintas S, Oz Y, Koc F, KokuAksu EA, Kalyoncu C et al. The prevalence of tineaepedis and tineaumanuum in adults in rural areas in Turkey. *Int J Environ Health Res* 2010;20(5):379-86.
9. Leyden J. Pharmacokinetics and pharmacology of terbinafine and itraconazole. *J Am Acad Dermatol* 1998;38(5):42-7.
10. Fernandez-Torres B, Carrillo AJ, Martin E, Del Palacio A, Moore MK, Valverde A et al. In vitro activities of 10 antifungal drugs against 508 dermatophyte strains.

Antimicrob Agents Chemother 2001;45(9):2524-8.

11. Hazneci E, Bayram N, Akı T, Doğan G. Yüzeysel mantar hastalıklarında önerdiğimiz tedavilerin retrospektif değerlendirmesi. *Turkderm* 2004;38(1):54-60.
12. Gupta AK, Shear NH. Terbinafine: an update. *J Am Acad Dermatol* 1997;37(6):979-88.
13. Patel A, Brookman SD, Bullen MU, Marley J, Ellis DH, Williams T et al. Topical treatment of interdigital tinea pedis: terbinafine compared with clotrimazole. *Australas J Dermatol* 1999;40(4):197-200.
14. Leshner JL Jr. Oral therapy of common superficial fungal infections of the skin. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(6):31-4.
15. Hazen KC. Fungicidal versus fungistatic activity of terbinafine and itraconazole: An in vitro comparison. *J Am Acad Dermatol* 1998;38(5):37-41.
16. Jessup CJ, Warner J, Isham N, Hasan I, Ghannoum MA. Antifungal susceptibility testing of dermatophytes: establishing a medium for inducing conidial growth and evaluation of susceptibility of clinical isolates. *J Clin Microbiol* 2000;38(1):341-4.
17. Sancak B, Ayhan M, Karaduman A, Arıkan S. Yenidoğanlarda nizole edilen malassezia suşlarının ketokonazol, itraconazol ve terbinafine in vitro duyarlılığı. *Mikrobiyol Bül* 2005;39(3):301-8.
18. De Keyser P, De Backer M, Massart DL, Westelinck KJ. Two-week oral treatment of tinea pedis, comparing terbinafine (250 mg/day) with itraconazole (100 mg/day): a double-blind, multicentre study. *Br J Dermatol* 1994;130(Suppl. 43):22-5.
19. Hazneci E, Oram Y, Yoloğlu S. Yüzeysel dermatofit enfeksiyonlarının tedavisinde itraconazol ve terbinafinin karşılaştırması. *Turkderm* 1995;29(3):147-50.
20. Sarıcaoğlu H, Tunalı Ş, Alpakut Ş, Özyıldırım R, Palalı Z. Onikomikoz tedavisinde terbinafin. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 1997;7(3):166-9.
21. White JE, Perkins PJ, Evans EG. Successful 2-week treatment with terbinafine (Lamisil) for moccasin tinea pedis and tinea manuum. *Br J Dermatol* 1991;125(3):260-2.
22. Özgöztaş O, Erbağcı Z, Kırtak N. Tinea pedis tedavisinde oral terbinafine. *Turkderm* 1995;29:105-8.
23. Tausch I, Decroix J, Gwiedzinski Z, Urbanowski S, Baran E, Ziarkiewicz M et al. Short-term itraconazole versus terbinafine in the treatment of tinea pedis or manus. *Int J Dermatol* 1998;37(2):140-2.
24. Hay RJ, McGregor JM, Wuite J, Ryatt KS, Ziegler C, Clayton YM. A comparison of 2 weeks of terbinafine 250 mg/day with 4 weeks of itraconazole 100 mg/day in plantar-type tinea pedis. *Br J Dermatol* 1995;132(4):604-8.
25. Gupta AK, Doncker PD, Heremans A, Stoffels P, Piérard GE, Decroix J et al. Itraconazole for the treatment of tinea pedis: a dosage of 400 mg/day given for 1 week is similar in efficacy to 100 or 200 mg/day given for 2 to 4 weeks. *J Am Acad Dermatol* 1997;36(5):789-92.